

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

12 98 119 - LC  
(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

2 522 648

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 83 03491**

(54) Procédé de préparation du composé 1-décyloxy-4-[(7-oxa-4-octynyl)-oxy]-benzène.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 43/215 // A 01 N 39/00.

(22) Date de dépôt..... 3 mars 1983.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : IT, 4 mars 1982, n° 19957 A/82.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 36 du 9-9-1983.

(71) Déposant : MONTEDISON SPA. — IT.

(72) Invention de : Pietro Massardo, Franco Bettarini, Ennio Bianchini et Paolo Piccardi.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

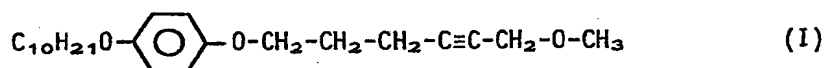
(74) Mandataire : Marc-Roger Hirsch, conseil en brevets,  
34, rue de Bassano, 75008 Paris.

A

PROCEDE DE PREPARATION DU COMPOSE  
1-DECYLOXY-4-[(7-OXA-4-OCTYNYL)-OXY]-BENZENE

L'invention concerne un procédé de préparation du composé 1-décyloxy-  
5 4-[(7-oxa-4-octynyl)-oxy]-benzène et plus particulièrement elle concerne un  
procédé de synthèse dudit composé consistant à condenser le méthylpropargyl-  
éther avec le 1-bromo-3-chloro-propane et à faire réagir le composé inter-  
médiaire qui en résulte avec le 4-décyloxy-phénol en présence d'un hydro-  
xyde alcalin.

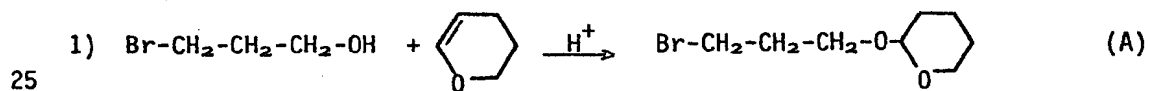
10 La demande de brevet européen n° 37.092 au nom du même déposant dé-  
crit des composés dotés d'une haute activité acaricide parmi lesquels éga-  
lement le composé 1-décyloxy-4[(7-oxa-4-octynyl)-oxy]-benzène de formule:



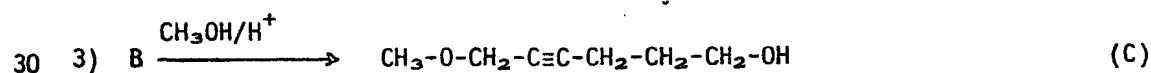
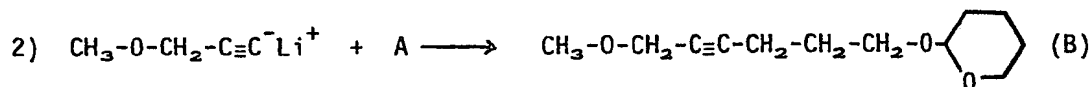
15 (ci-après dénommé composé I).

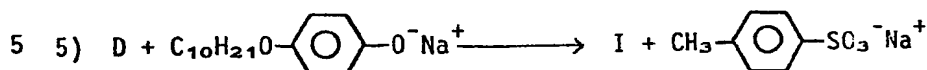
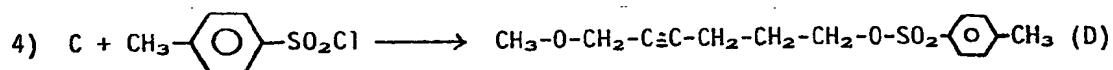
Dans la demande de brevet européen ci-dessus, on a aussi décrit des  
procédés de synthèse convenant à la préparation de différents composés aca-  
ricides. Ces procédés incluent, aussi, le procédé indiqué dans le schéma 1  
20 suivant, où il est décrit sous sa forme spécifique convenant à la synthèse  
du composé I.

Schéma 1



25





La réaction 1 du schéma 1 consiste à protéger la fonction alcoolique du 3-bromo-propanol en vue de préparer la réaction suivante.

La réaction 1 illustre la préparation du dérivé tétrahydropyranyle, mais il est également possible de protéger le groupement hydroxy en suivant d'autres méthodes connues en chimie organique. La réaction 2 représente la réaction entre le sel de lithium (acétylure) du méthyl-propargyl-éther et du 3-bromo-propanol dont on a protégé le groupement fonctionnel alcool (A).

L'acétylure est généralement préparé in situ en faisant réagir le méthyl-propargyl-éther avec le butyl-lithium.

Il est alors nécessaire de libérer le produit obtenu par la réaction 2 (B) du groupement protecteur sur le groupement hydroxy terminal (réaction 3). L'alcool (C) qui en résulte est alors transformé en l'ester para-toluène sulfonique correspondant par réaction avec le chlorure d'acide para-toluène sulfonique afin de transformer le groupement hydroxy terminal en un groupement plus réactif que le "groupement sortant" (réaction 4).

Le para-toluène sulfonate (D) est alors condensé avec le sel de sodium du 4-décyloxy-phénol suivant la réaction 5.

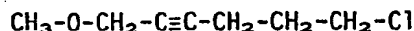
Le procédé décrit ci-dessus présente plusieurs inconvénients qui réduisent sa validité du point de vue industriel. Ces inconvénients dépendent de la nécessité d'effectuer des opérations nécessaires, mais chères, telles que la protection du groupement hydroxy (réaction 1), l'élimination du groupement protecteur du groupement hydroxy (réaction 3) et la fonctionnalisation du groupement hydroxy sous forme de para-toluène sulfonate (réaction 4).

Ces réactions et d'autres nécessitent l'utilisation de réactifs chers et dangereux tels que le butyl-lithium et le chlorure d'acide para-toluène sulfonique, qui sont pratiquement impossibles à récupérer.

En outre, en relation avec le fait que le procédé comprend un certain nombre d'étapes et que pour quelques unes de ces étapes il est nécessaire d'isoler les intermédiaires obtenus, les rendements du procédé ne sont pas particulièrement élevés.

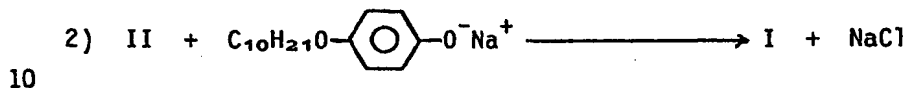
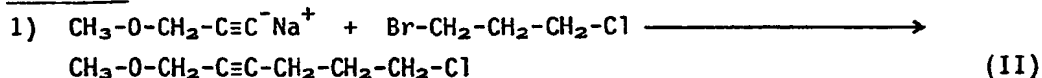
Le déposant a maintenant trouvé un procédé qui est l'objet de la présente invention pour la synthèse du composé I, consistant à faire réagir le sel de sodium du méthyl-propargyl-éther (acétylure) avec le 1-bromo-3-chloro-

propane pour obtenir le composé de formule:



et à faire réagir ce dernier composé avec le sel de sodium du 4-décyloxyphénol, suivant la réaction représentée dans le schéma 2 suivant.

5 Schéma 2



Le méthyl-propargyl-éther et le 1-bromo-3-chloro-propane sont des composés connus disponibles dans le commerce.

La réaction 1 est accomplie selon les modalités opératoires suivantes. Le méthyl-propargyl-éther est ajouté goutte à goutte à une suspension d'amidure de sodium ( $\text{NaNH}_2$ ) dans l'ammoniac liquide, maintenu sous agitation à une température inférieure ou égale à  $-33^\circ\text{C}$  et sous atmosphère d'azote. Après environ 30 minutes, une solution de 1-bromo-3-chloro-propane dans le tétrahydrofurane anhydre (THF) est ajoutée goutte à goutte de façon à empêcher la température de monter au-dessus de  $-33^\circ\text{C}$ .

20 A la fin de l'addition, on laisse la température remonter spontanément et l'ammoniac qui se dégage est rassemblé et recyclé ou éliminé par barbotage dans une eau acidulée.

Lorsque la température du mélange est au-dessus de  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute de l'eau et on élabore alors le mélange suivant les techniques habituelles pour isoler le composé II qui est employé comme matière première dans la réaction suivante (réaction 2, schéma 2) ou qui est purifié par distillation.

La suspension de  $\text{NaNH}_2$  dans l'ammoniac liquide peut aussi être préparée dans le même récipient réactionnel en faisant réagir le sodium métallique avec l'ammoniac en présence de nitrate de fer  $\{\text{Fe}(\text{NO}_3)_3\}$  comme catalyseur.

La concentration du sel de sodium de méthyl-propargyl-éther dans l'ammoniac liquide n'est pas critique; pour des raisons pratiques, on préfère utiliser plutôt des solutions concentrées, par exemple, une solution 1 molaire.

En accord avec la stoechiométrie de la réaction, on fait réagir le sel de sodium du méthyl-propargyl-éther et le 1-bromo-3-chloro-propane en quantités sensiblement équimoléculaires.

On peut, si on le désire, employer un léger excès de sel de sodium de méthyl-propargyl-éther.

La réaction de préparation du sel de sodium ci-dessus est également effectuée en utilisant des quantités sensiblement équimoléculaires d'amidure  
5 de sodium et de méthyl-propargyl-éther. La quantité de THF à employer n'est pas critique; généralement, on préfère en utiliser une quantité allant de 20 à 80% du volume de l'ammoniaque liquide et, dans tous les cas, utiliser un volume de THF qui ne soit pas inférieur au volume du 1-bromo-3-chloro-  
propane.

10 La réaction 2 est conduite en ajoutant à une solution du sel de sodium de 4-décyloxy-phénol dans un solvant polaire inerte convenable, une quantité sensiblement équimoléculaire ou un léger excès du composé II pouvant, si on le désire, être dissous dans un solvant convenable.

La réaction peut être effectuée à la température ambiante, mais un  
15 léger chauffage (60 à 70°C) la rend plus facile. Après environ 4-6 heures, c'est-à-dire après disparition des réactifs (analyse par chromatographie en phase gazeuse), le mélange réactionnel est traité conformément aux modalités classiques et le produit I est obtenu avec des rendements supérieurs à 90% et avec un degré de pureté élevé.

20 Le sel de sodium du 4-décyloxy-phénol peut être préparé in situ en faisant réagir le phénol correspondant avec l'hydroxyde de sodium dans le même solvant polaire inerte.

Par comparaison avec le procédé illustré dans le schéma 1 contenu dans la demande de brevet européen n° 37.092, le procédé objet de la présente invention offre plusieurs avantages que l'on peut résumer comme  
25 suit:

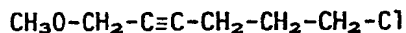
- simplicité de mise en oeuvre: le procédé formant l'objet de la présente invention est effectué en deux étapes seulement et nécessite d'isoler un seul intermédiaire (composé II), qui, cependant, n'a pas  
30 nécessairement besoin d'être purifié; le procédé du schéma 1 doit être mis en oeuvre en cinq étapes et nécessite que l'on isole quatre composés intermédiaires (A, B, C et D);
- économie: les réactifs organiques employés dans le procédé suivant la présente invention servent directement à la préparation du composé  
35 I, tandis que dans le procédé du schéma 1, il est nécessaire d'employer des réactifs organiques à différentes fins, tels que le tétra-hydropyranyle ou des équivalents de celui-ci comme groupement protecteur, et le chlorure de para-toluène sulfonyle pour transformer le

- groupement hydroxyle du composé C en un bon groupement sortant;
- meilleure possibilité d'industrialisation: le procédé faisant l'objet de la présente invention, grâce à sa simplicité et au fait qu'il comprenne seulement deux étapes, nécessite des usines moins chères et des coûts d'investissement plus faibles et il peut aisément être transformé en un procédé continu. Le procédé suivant le schéma 1, étant donné qu'il consiste en cinq étapes et nécessite la séparation de cinq intermédiaires, nécessite aussi des usines plus complexes et de plus grandes dimensions, ce qui a pour résultat des coûts d'investissement plus élevés;
  - moins de problèmes de pollution: les déchets formés dans la mise en oeuvre du procédé suivant l'invention sont constitués de NaBr et NaCl qui ne soulèvent pas de problème en liaison avec la pollution de l'environnement tels que ceux qui sont rencontrés avec les déchets produits par le process suivant le schéma 1 (tétrahydropyrane ou un autre groupement protecteur et para-toluène sulfonate de sodium), produits qui, en outre, ne sont récupérables qu'avec un accroissement trop élevé des coûts.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples suivants.

#### 20 EXEMPLE 1

##### Préparation du composé 1-méthoxy-6-chloro-hexyne-2 (composé II)



- 12 g (0,5 mole) de sodium et 0,4 g de  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  sont ajoutés à 500 ml d'ammoniaque liquide maintenus sous atmosphère d'azote à  $-33^\circ\text{C}$ . On obtient une suspension environ 1 molaire d'amidure de sodium dans l'ammoniaque liquide.
- A cette suspension, on ajoute graduellement, tout en maintenant la température en-dessous de  $-33^\circ\text{C}$ , 35 g (environ 0,5 mole) de méthyl-propargyl-éther ( $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ). Après 30 minutes, une solution de 79 g (environ 0,5 mole) de 1-bromo-3-chloro-propane ( $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ ) dans 300 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte.

A la fin de cette addition, on laisse la température remonter spontanément et l'ammoniac s'évaporer.

Lorsque l'on atteint une température de 0 à  $5^\circ\text{C}$ , on ajoute 200 ml d'eau.

- La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique (1 x 100 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre et les solvants sont éliminés par évaporation sous pression réduite.

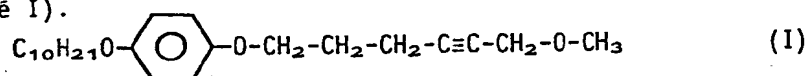
On obtient 40,6 g d'un produit brut constitué du composé II à 92% de pureté (analyse par chromatographie en phase gazeuse) avec un rendement de 52%. Le produit brut est directement utilisable pour la réaction suivante (décrite dans l'Exemple 2) où il est purifié par distillation sous pression réduite en rassemblant la fraction bouillant à 55°C à une pression de 266 Pa.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS).

δ (ppm): 1,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl); 2,4 (m, 2H, ≡C-CH<sub>2</sub>);  
3,3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,7 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-Cl);  
10 4 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>, J = 0,2)  
(s = singulet, t = triplet, m = multiplet ou signal complexe non résolu, J = constante de couplage).

#### EXEMPLE 2

Préparation du composé 1-décyloxy-4-((7-oxa-4-octynyl)-oxy)-benzène  
(composé I).



350 g (environ 1,33 mole) de 4-décyloxy-phénol à 95% (CCCCCCCCCOc1ccc(O)cc1)

20 sont ajoutés à une suspension de 64 g (1,6 mole) de NaOH broyé dans 1 200 ml de DMSO, sous agitation à la température ambiante.

Le mélange est agité pendant environ 3 heures et l'on y ajoute ensuite, goutte à goutte, 230 g (environ 1,46 mole) de 1-méthoxy-6-chlorohexyne-2 (composé II) à une pureté de 92% (titrage par chromatographie en

25 phase gazeuse).

Le mélange réactionnel est chauffé à une température de 60 à 70°C pendant 6 heures, c'est-à-dire jusqu'à disparition des réactifs (vérification par chromatographie en phase gazeuse).

On ajoute alors 5 litres d'eau et on procède à une extraction avec  
30 environ 4 litres d'éther éthylique divisés en un certain nombre de portions.

Les extraits étherés joints sont lavés avec 1,5 litre d'eau. La solution est concentrée en faisant évaporer la majeure partie du solvant et le résidu est dilué avec 3 litres de n-hexane.

La solution dans l'hexane est passée sur gel de silice par élution  
35 avec de l'hexane. Le solvant est alors éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu est séché sous vide poussé.

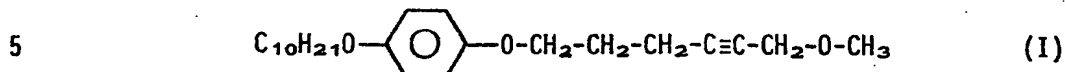
On obtient ainsi 468 g du composé I (point de fusion 33-34°C) qui présentent des caractéristiques spectroscopiques analogues avec celles

décrites dans la demande de brevet européen n° 37.092 et un titre mesuré par chromatographie en phase gazeuse supérieur à 96% (rendement calculé sur le 4-décyloxy-phénol introduit = 93,8%).

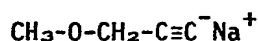


## REVENDEICATIONS

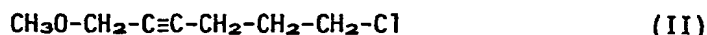
1.- Procédé de préparation du composé 1-décyloxy-4-[(7-oxa-4-octynyl)-oxy]-benzène de formule:



caractérisé en ce que l'on fait réagir le sel de sodium de méthyl-propargyl-éther de formule:



10 dans l'ammoniaque liquide à une température de  $-33^\circ\text{C}$  et dans une atmosphère d'azote avec une quantité sensiblement équimoléculaire de 1-bromo-3-chloro-propane dans le tétrahydrofurane anhydre, on obtient ainsi le composé 1-méthoxy-6-chloro-hexyne-2 de formule:



15 que l'on fait réagir dans un solvant polaire inerte et à une température allant de la température ambiante à  $70^\circ\text{C}$  avec une quantité sensiblement équimoléculaire de sel de sodium de 4-décyloxy-phénol de formule:



2.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le sel de sodium de méthyl-propargyl-éther est en concentration à environ 1 molaire dans l'ammoniaque liquide.

25 3.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le sel de sodium de méthyl-propargyl-éther est préparé in situ en faisant réagir l'éther correspondant avec l'amidure de sodium ( $\text{NaNH}_2$ ) dans l'ammoniaque liquide.

30 4.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que dans une forme de réalisation pratique de celui-ci, il est mis en oeuvre par préparation dans une quantité prédéterminée d'ammoniaque liquide, du sel de sodium de méthyl-propargyl-éther, en ajoutant à suspension obtenue maintenue à  $-33^\circ\text{C}$  sous atmosphère d'azote, une solution de 1-bromo-3-chloro-propane dissous dans le tétrahydrofurane anhydre, en laissant l'ammoniaque s'évaporer, en isolant le 1-méthoxy-6-chloro-hexyne-2 qui en résulte et en ajoutant ce dernier à une  
35 solution du sel de sodium de 4-décyloxy-phénol dans un solvant polaire préparé in situ par la réaction du phénol correspondant avec l'hydroxyde de sodium.

THIS PAGE BLANK (USPTO)